

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 052**

51 Int. Cl.:

C07K 4/12 (2006.01)

A61K 38/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2007 E 07786192 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2049562**

54 Título: **Péptidos que tienen actividad farmacológica para el tratamiento de trastornos asociados con la migración celular alterada, tal como el cáncer**

30 Prioridad:

09.08.2006 IT MI20061607

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.05.2013

73 Titular/es:

**PHARMAPHELIX S.R.L (100.0%)
Via Madonna della Grazie, 6
80040 Cercola (NA), IT**

72 Inventor/es:

**CARRIERO, MARIA VINCENZA;
DE ROSA, MARIO y
PAVONE, VINCENZO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 404 052 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Péptidos que tienen actividad farmacológica para el tratamiento de trastornos asociados con la migración celular alterada, tal como el cáncer

Esta invención se relaciona con péptidos lineales y sus derivados funcionalmente equivalentes, salificados o no salificados, que contienen cuatro o cinco residuos de aminoácidos, al menos uno de los cuales es hidrófobo y al menos dos de los cuales son básicos, de aquí en adelante denominados "PICM" (Péptidos Inhibidores de la Motilidad Celular) y las composiciones farmacéuticas que los contienen como ingredientes activos. Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces en el tratamiento y prevención de tumores, especialmente aquellos que son muy invasivos y/o con probabilidad de hacer metástasis, y en el tratamiento de trastornos conectados con la neo-angiogénesis y neo-vascularización, y aquellos asociados con la motilidad celular alterada tales como enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide y soriasis, trastornos granulomatosos crónicos, retinopatías, degeneración macular y edema, sarcoma de Kaposi y enfermedades asociadas con la infección por el virus del herpes.

Antecedentes de la invención

Los tratamientos actuales contra los tumores se limitan por la existencia de tipos de células muy malignas, los que intrínsecamente fallan para responder a los tratamientos convencionales (gliomas, sarcomas, etc.), o por la aparición de ventajas selectivas, que promueven la selección y consecuente proliferación de los clones resistentes al tumor durante el tratamiento (Woodhouse, E.C., y otros, Cancer 80:1529–1537, 1997). Los tratamientos convencionales se diseñan principalmente para inhibir el crecimiento del tumor en lugar de prevenir su diseminación metastásica, la que es aún la causa principal de las fallas del tratamiento (Shevde LA y otros Cancer Lett, 198:1–20, 2003). La característica general de los tratamientos actuales contra los tumores es el uso de compuestos muy citotóxicos, aunque ellos actúan selectivamente sobre las células malignas, inevitablemente tienen efectos sistémicos devastadores en el cuerpo. El resultado es que los tratamientos actuales generalmente involucran costos sociales, humanos y financieros muy altos.

Este panorama general muestra que: a) hay una necesidad urgente de desarrollar tratamientos eficaces para los tumores actualmente intratables; b) hay una fuerte necesidad de reducir los efectos secundarios que hacen la calidad de vida del paciente inaceptable cuando se tratan con los actuales fármacos antitumorales, e incluso pueden causar la muerte en pacientes debilitados; c) es necesario mejorar la eficacia de los tratamientos mediante el uso de fármacos que interfieren tanto con el proceso de crecimiento y con la diseminación metastásica del tumor; d) el coste de los tratamientos tumorales tiene que ser más aceptable.

Recientemente se reportó que las numerosas acciones biológicas del péptido Metastina, de derivación humana y murina (WO 00/24890, WO 01/75104, WO 02/85399) incluye un efecto en la prevención o tratamiento del cáncer. WO 06/001499, que se refiere a la Metastina y sus derivados, reivindica una serie muy amplia de compuestos, estimados por encima de 10^{10} estructuras diferentes, que contienen 4 a 54 residuos de aminoácido, naturales y no naturales, para los que se reporta una amplia variedad de actividad biológica, tales como inhibición de la diseminación metastásica y crecimiento de los tumores, control de la función pancreática y prevención de la pancreatitis aguda y crónica, control de la función de la placenta y uso en el tratamiento de hipoplasia fetal, metabolismo anormal de la glucosa, anomalías en el metabolismo lipídico, infertilidad, endometriosis, pubertad prematura, enfermedad de Alzheimer, trastornos que afectan la esfera cognitiva, obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo II, hiperglicemia, hipertensión, neuropatías diabéticas, nefropatías diabéticas, retinopatías diabéticas, edema, trastornos urinarios, resistencia a la insulina, diabetes inestable, atrofia grasa, alergias a la insulina, aterosclerosis, trastornos trombóticos, lipotoxicidad, y uso en tratamientos para mejorar la función de las gónadas y estimular la ovulación. La existencia simultánea de tales acciones biológicas diferentes para cada uno de estos compuestos sin duda representa una limitación importante, no una ventaja, con vistas a la aplicación terapéutica de esta clase de moléculas. Esta amplia variedad de funciones biológicas está estrechamente asociada con la interacción de la Metastina y sus derivados con el receptor celular específico GPR54, conocido además como Kiss-1R, receptor de Kisspeptinas, receptor de Metastina, hipogonadotropina 1 o hOT7T175 (Ohtaki T., y otros, Nature 411:613–617, 2001; Clements M.K., y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 284:1189–1193, 2001; Muir A.I., y otros, J. Biol. Chem. 276:28969–28975, 2001; Kotani M., y otros, J. Biol. Chem. 276:34631–34636, 2001; Seminara S.B., y otros, N. Engl. J. Med. 349:1614–1627, 2003; Grimwood J., y otros, Nature 428:529–535, 2004; Colledge W.H., Trends Endocrinol. Metab. 15:448–453, 2004; Hori A., y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 286:958–963, 2001; Janneau J.-L., y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87:5336–5339, 2002; Ringel M.D., y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87:2399–2399, 2002; de Roux N., y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100:10972–10976, 2003; Ikeguchi M., y otros, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 129:531–535, 2003; Ikeguchi M., y otros, Clin. Cancer Res. 10:1379–1383, 2004; Bilban M., y otros, J. Cell Sci. 117:1319–1328, 2004; Becker J.A.J., y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 326:677–686, 2005; Semple R.K., y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 90:1849–1855, 2005).

En cuanto a la actividad anti-tumoral de la Metastina y sus derivados, el documento WO 06/001499 informa de una actividad modesta, limitada a los modelos animales experimentales, a la dosis de 70–140 µg/kg, lo que reduce la masa tumoral en no más que 20%. Además se ha demostrado que la administración a largo plazo de Ksspeptina-54, uno de

los análogos de la Metastina, provoca el efecto adverso de atrofia de las gónadas en ratas (E.L. Thomson y otros, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 291, 1074–1082, 2006).

Descripción de la invención

5 Esta invención se refiere a tetra-péptidos y penta-péptidos y sus derivados funcionalmente equivalentes, en forma salificada o no salificada, que contienen al menos dos aminoácidos básicos y al menos un aminoácido hidrófobo (de aquí en adelante indicado por el código PICM), que inhiben la migración de células in vitro a concentraciones aM (10^{-18} M), y tienen una potente acción antitumoral in vivo, al reducir la masa tumoral de 30 a 70% a dosis tan baja como 15
10 μ g/kg. Son eficaces en todos los trastornos asociados con la neo-angiogénesis y neo-vascularización, y no presentan ninguna toxicidad aguda o sub-aguda hasta dosis de aprox. 1000 veces mayor que la dosis terapéutica.

A diferencia de la Metastina y sus derivados, la actividad de los péptidos de acuerdo con la invención no se correlaciona con el receptor celular GPR54, sino que se relaciona estrictamente con su interacción específica con los receptores
15 celulares FPR.

Algunos antagonistas del receptor FPR son conocidos (Edwards y otros Mol Pharmacol. 68:1301–10, 2005; Karisson y otros Biochem Pharmacol. 71:1488–96, 2006), los cuales son químicamente distintos de los PICM.

20 Los PICM representan, por lo tanto, una nueva clase de componentes activos que poseen actividades biológicas y farmacológicas que son mucho más potentes que y diferentes de las de la Metastina y sus derivados y los antagonistas de los receptores FPR.

En la práctica clínica, los PICM son eficaces contra un gran número de tumores, actúan a bajas dosis, y no presentan
25 ninguna toxicidad sistémica o efectos adversos.

Los PICM también son eficaces en el tratamiento de trastornos relacionados con la neo-angiogénesis y neo-vascularización, y aquellos asociados con la motilidad celular alterada tales como enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios crónicos como artritis reumatoide y soriasis, trastornos granulomatosos crónicos, retinopatías, degeneración macular y edema, sarcoma de Kaposi y enfermedades asociadas con la infección por el virus del herpes.
30

Descripción detallada de la invención

35 Los péptidos de acuerdo con la invención y sus derivados funcionalmente equivalentes, en forma salificada o no salificada, tienen la fórmula general $L_1-X_1-X_2-X_3-X_4$, en donde: L_1 es H, o acilo, o cualquier aminoácido natural o no natural, opcionalmente N-acilado o N-alquilado y/o $C\alpha$ -alquilado; preferentemente, L_1 es H, o acilo, o Glu, Gln, opcionalmente N-acilado o N-alquilado y/o $C\alpha$ -alquilado, Pro, hidroxipro, tio-Pro, Azt, Pip, pGlu, opcionalmente N-acilado y/o $C\alpha$ -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c, Ac6c, opcionalmente N-acilado o N-alquilado; aún con mayor preferencia L_1 es H o acilo, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c o Ac6c, opcionalmente N-acilado o N-alquilado;

40 X_1 y X_3 , que son iguales o diferentes, son cualquier aminoácido básico natural o no natural, opcionalmente N-alquilado y/o $C\alpha$ -alquilado; preferentemente, X_1 y X_3 , que son iguales o diferentes, opcionalmente N-alquilado y/o $C\alpha$ -alquilado, se escogen de entre Arg, Orn, Lys, opcionalmente guanilado, y fenilalanina sustituida en las posiciones meta o para con un grupo amina o guanidina;

45 X_2 es cualquier aminoácido natural o no natural, opcionalmente N-acilado y/o $C\alpha$ -alquilado, con la condición de que no es glicina y aminoácidos monosustituidos en el átomo de carbono con un grupo alquilo lineal o cíclico, de 1 a 10 átomos de carbono, o de aminoácidos monosustituidos en el átomo de carbono con un grupo alquilo lineal o cíclico que contienen 4 a 10 átomos de carbono, o aminoácidos monosustituidos en el átomo de carbono con un grupo alquilo que contiene 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con un grupo carbamilo, hidroxilo o aromático;

50 X_2 es preferentemente escogido de entre Glu, Lys, opcionalmente N-alquilado y/o $C\alpha$ -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c, y Ac6c, opcionalmente N-alquilado; con mayor preferencia, X_2 es escogido de entre Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c y Ac6c, opcionalmente N-alquilado;

55 X_4 es cualquier aminoácido hidrófobo, opcionalmente $C\alpha$ -alquilado y/o amidado en el extremo C-terminal, o cualquier amino alcohol hidrófobo o cualquier gem-diamina hidrófoba, opcionalmente N'-alquilado o N'-acilado; X_4 es preferentemente escogido de entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg y Phg, opcionalmente $C\alpha$ -alquilado y/o amidado en el extremo C-terminal.

"Aminoácido natural" se refiere a los aminoácidos que constituyen la proteína de los organismos vivos.

60 "Aminoácidos no naturales" se refiere a: α -aminoácidos de las series D β -aminoácidos; dehidro-aminoácidos; aminoácidos di-sustituido en el átomo de carbono con grupos alquilo o arilo que contienen hasta 11 átomos de carbono; aminoácidos naturales, como se definió anteriormente, que contienen, en la cadena lateral, grupos hidroxilo, amino o tio funcionalizados con alquilos, acilos, arilos o acilarilos que contienen 1 a 11 átomos de carbono; aminoácidos

- 5 naturales, como se definió anteriormente, que contienen, en la cadena lateral, grupos carboxi funcionalizados con aminas primarias o secundarias o alcoholes alifáticos o aromáticos que contienen hasta 11 átomos de carbono; aminoácidos cíclicos tales como ácido Azt, tio-Pro, Ac3c, Ac4c, Ac5c, Ac6c, y pGlu; homo-aminoácidos; aminoácidos sustituidos por grupos cicloalquilo o arilo tales como β -1-naftil-alanina, β -2-naftil-alanina, homo- β -1-naftil-alanina, homo- β -2-naftil-alanina, ciclohexil-alanina, ciclohexil-glicina, y fenil-glicina. Otros aminoácidos no naturales son aquellos reportados en: "Diversity of synthetic peptides", Konishi y otros First International Peptide Symposium, Kyoto, Japón, 1997.
- 10 El término "cualquier aminoácido básico" se refiere a cualquier aminoácido natural o no natural como se definió anteriormente, que contiene al menos un grupo imidazol, amino, guanidino, piridinio o urea en la cadena lateral.
- 15 El término "cualquier aminoácido hidrófobo" se refiere a α -, β - y dehidro-aminoácidos de las series: Leu, n-Leu, Ile, allo-Ile, Val, n-Val, Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg y Phg; aminoácidos naturales y no naturales como se definió anteriormente, que contienen en la cadena lateral grupos hidroxilo, amino o tio funcionalizados con alquilos, acilos, arilos o acilarilos que contienen 1 a 11 átomos de carbono; aminoácidos naturales y no naturales como se definió anteriormente, que contienen en la cadena lateral grupos carboxi funcionalizados con aminas primarias o secundarias o alcoholes alifáticos o aromáticos que contienen hasta 11 átomos de carbono; fenilalaninas mono- y di-sustituidas en las posiciones orto, meta y para del anillo aromático con halógenos o con grupos alquilo, O-alquilo o S-alquilo; β -2- y β -3-tienilalanina, β -2- y β -3-furanilalanina; derivados del ácido 2,3 di-amino propiónico y ácido 2,4 di-amino butírico funcionalizado con alquilos, acilos, arilos o acilarilos que contienen hasta 11 átomos de carbono.
- 20 El término "cualquier amino alcohol hidrófobo" se refiere a "cualquier aminoácido hidrófobo" como se definió anteriormente, en donde la función carboxilo se sustituye con un grupo OH.
- 25 El término "cualquier gem-diamina hidrófoba" se refiere a "cualquier aminoácido hidrófobo" como se definió anteriormente, en donde la función carboxilo se sustituye con un grupo NH₂.
- El término "acilo" significa un grupo acilo que contiene 1 a 9 átomos de carbono.
- 30 El término "N-acilado" significa la introducción de un acilo, como se definió anteriormente, en el nitrógeno amino terminal.
- El término "N-alquilado" significa la introducción de un residuo alquilo que contiene 1 a 9 átomos de carbono en el nitrógeno de la amida.
- 35 El término "amidado" significa la amidación del carboxilo C-terminal con una amina primaria o secundaria que contiene un total de 0 a 14 átomos de carbono.
- 40 El término "C α -alquilado" significa la introducción en el átomo de carbon α de un residuo alquilo que contiene 1 a 9 átomos de carbono.
- 45 El término "derivados funcionalmente equivalentes" significa los derivados de los compuestos con la fórmula general I caracterizado por las modificaciones estructurales que se usan convencionalmente en la química de los péptidos para modular sus propiedades farmacodinámicas o farmacocinéticas. Estos incluyen pseudo-péptidos en donde uno o más enlaces peptídicos se sustituyen por -CH₂-NH- (Guichard G, y otros, J Biol Chem.;270:26057-9 1995), derivados con uno o más enlaces peptídicos invertidos (Carotti A., y otros Biopolymers 60, 322-332, 2001; Chorev, M., y otros Science 204, 1210-1212 1979; Pallai, P., y otros Biochemistry 24, 1933-1941. 1985; Rodriguez M. E. y otros J. Med. Chem. 30, 758-763 1987), derivados β -péptidos (Horne W.S. y otros J. Am. Chem. Soc. 129 4178-4180 2007), en donde uno o más enlaces peptídicos se forman por al menos un β -aminoácido, y los derivados que contienen uno o más dehidro-aminoácidos (Busetti V. y otros Int. J. Biol. Macromol. 14, 23-28 1992). Los derivados con elongación de la cadena a partir del lateral N-terminal son también derivados funcionalmente equivalentes.
- 50 Las siguientes son las abreviaturas convencionales usadas para algunos de los aminoácidos no naturales que pueden incluirse en las fórmulas de los péptidos de acuerdo con la invención:
- 55 Azt = ácido azetidínico, Pip = ácido pipecolico, Aib = ácido α -amino-isobutírico, Ac3c = ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico, Ac4c = ácido 1-aminociclobutan-1-carboxílico, Ac5c = ácido 1-aminociclopentan-1-carboxílico, Ac6c = ácido 1-aminociclohexan-1-carboxílico, Abu = ácido α -amino-n-butírico, n-Leu = norleucina, n-Val = norvalina, h-Phe = homo-fenilalanina, 1-Nal = β -1-naftil-alanina, 2-Nal = β -2-naftil-alanina, h-1-Nal = homo- β -1-naftil-alanina, h-2-Nal = homo- β -2-naftil-alanina, Cha = ciclohexil-alanina, Chg = ciclohexil-glicina, Phg = fenil-glicina, pGlu = ácido piroglutámico, Dap = ácido 2,3 di-amino-propiónico, Dab = ácido 2,4 diaminobutírico, N(Me)Arg = N-metil-arginina, α (Me)Phe = C-alfametil-fenilalanina.
- 60

Preferentemente, L1 es acetilo, Glu, pGlu, acetil-Aib, X1 es Arg o N(Me)Arg, X2 es Glu, Aib, Ac5c, X3 es Arg, N(Me)Arg, y X4 es Phe-NH₂, Tyr-NH₂, Trp-NH₂, α(Me)Phe-NH₂, Phe-OH, Tyr-OH, Trp-OH.

5 Los péptidos particularmente preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan de entre: Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Glu-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-Arg-α(Me)Phe-NH₂; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg-α(Me)Phe-NH₂; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-α(Me)Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-α(Me)Phe-NH₂.

10 Los péptidos de acuerdo con la invención pueden sintetizarse con las diversas técnicas reportadas en la literatura; ver, por ejemplo, Schroeder y otros "The Peptides" vol 1, Academic Press, 1965; Bodanszky y otros "Peptide Synthesis Interscience Publisher, 1966; Barany & Merrifield, "The peptides; Analysis, Synthesis, Biology", 2, Capítulo 1, Academic Press, 1980. Estas técnicas incluyen la síntesis de péptidos en fase sólida, síntesis de péptidos en solución, métodos orgánicos de síntesis química, o cualquier combinación de los mismos. El método de síntesis elegido dependerá
15 obviamente de la composición del péptido particular. Preferentemente, los métodos usados se basan en combinaciones adecuadas de técnicas de fase sólida y métodos clásicos en solución, que implican costes de fabricación bajos, especialmente a escala industrial. En detalle, estos métodos implican: i) la síntesis en solución de fragmentos de la cadena peptídica mediante acoplamiento sucesivo de aminoácidos N-protectados activados adecuadamente a un aminoácido o una cadena de péptido C-protectada, con el aislamiento de los intermedios, la posterior desprotección selectiva de los extremos N y C-terminal de dichos fragmentos y, cuando sea necesario, de las cadenas laterales, hasta
20 que se obtenga el péptido deseado; ii) la síntesis en fase sólida de la cadena peptídica a partir del extremo C-terminal al N-terminal en un medio polimérico insoluble. El péptido se elimina de la resina por hidrólisis con ácido fluorhídrico anhidro o ácido trifluoacético en presencia de depuradores adecuados.

25 Los péptidos de acuerdo con la invención son activos en muchos tipos de tumores humanos y animales, previniendo su crecimiento y diseminación metastásica.

Los compuestos de acuerdo con la invención son ventajosos, especialmente en comparación con la Metastina y los péptidos correlacionados reportados en el documento WO 06/001499, en términos del efecto anti-tumoral y las dosis
30 efectivas. Los péptidos de acuerdo con la invención inducen una respuesta mucho más eficaz en la reducción de tumores (20% de reducción por los derivados de la Metastina, 70% de reducción por los productos de acuerdo con la invención), a concentraciones más bajas.

Para los usos terapéuticos propuestos, los péptidos de acuerdo con la invención se pueden formular como tales, o en forma de sales, en composiciones farmacéuticas para administración oral, parenteral, tópica, aerosol o administración transdérmica, posiblemente en asociación con otros ingredientes activos. Las dosis unitarias en los humanos puede
35 variar dentro de una amplia variedad, típicamente de 0.1 µg a 1 g por dosis, y preferentemente entre 0.1 mg y 100 mg, las cuales puede determinar fácilmente una persona con experiencia en la materia de acuerdo con el trastorno a tratar, su gravedad, y el peso, sexo y edad del paciente.

40 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

EJEMPLO 1

45 Preparación de PICM1, un compuesto con la Fórmula I en donde: L1 es Ace, X₁ y X₃ son Arg, X₂ es Glu, y X₄ es Phe-NH₂. La fórmula % de PICM1 es por lo tanto Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-NH₂.

Para la síntesis se usó un sintetizador de péptidos automático que comienza con 2.5 g de resina Rink-amida (0.2 meq/g) igual a 0.5 mmol de grupos amina. El grupo Fmoc se hidroliza en dos fases sucesivas con 30% piperidina en DMF por 3 min. y 7 min. Los siguientes compuestos reaccionan después, en el orden enumerado: Fmoc-Phe-OH (0.581 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (0.638 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g) y ácido acético (0.090 g).
50

La duración de las acilaciones es 1h; la resina se lava después y la reacción se prueba con el ensayo de ninhidrina de Kaiser. Si la respuesta es negativa, el grupo Fmoc se hidroliza como se describió anteriormente antes de que se acople el próximo aminoácido. Todos los aminoácidos se acoplaron disolviendo 1.5 mmol de aminoácido en 4 ml de DMF, se añaden a la resina desprotectada con una mezcla de activadores que consiste en una solución de 0.780 g de PyBop en 2 ml de DMF, 0.230 g de HOBt en 2 ml de DMF, y 250 ml de DIEA. Para el desprendimiento del péptido de la resina y la desprotección concomitante de las cadenas laterales, la resina seca se coloca en un reactor se añaden 20 ml de una
60 solución de TFA, tioanisol, mercaptoetanol y anisol, en la relación de 9 : 0.5 : 0.3 : 0.2 en peso. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación por 2h. El filtrado se reduce hasta un pequeño volumen y el péptido se extrae por precipitación con éter. El precipitado se disuelve con agua y se liofiliza. Finalmente, el péptido se purifica por cromatografía de fase inversa y se caracteriza por HPLC analítica, usando una columna Vydac C18 0.46 x 25 cm eluida

con un gradiente lineal en acetonitrilo conteniendo 0.1% (v/v) de ácido trifluoacético (fase B) contra 0.1% (v/v) ácido trifluoacético acuoso (fase A), de 5 a 70% en B en 35 min a un régimen de flujo de 1ml/min, con detección UV a 210 nm. Tiempo de retención (Rt) = 11.8 min.; pureza cromatográfica > 99%. FAB-MS: (MH)⁺ = 650.

5 EJEMPLO 2

Preparación de PICM2, un compuesto con la Fórmula I en donde L1 es pGlu, X₁ y X₃ son Arg, X₂ es Glu y X₄ es Tyr. La fórmula % de PICM2 es por lo tanto pGlu-Arg-Glu-Arg-Tyr-OH.

10 Para la síntesis se usó un sintetizador de péptidos automático que comienza con 2.5 g de resina Fmoc-Tyr(tBu)-Novasyn-TGA (0.2 meq/g), igual a 0.5 mmol de grupos amina. El grupo Fmoc se hidroliza en dos fases sucesivas con 30% piperidina en DMF por 3 min y 7 min. Los siguientes aminoácidos reaccionan después en el orden enumerado: Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (0.638 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g) y Fmoc-pGlu-OH (0.638 g).

15 La duración de las acilaciones es 1h; la resina se lava después y la reacción se prueba con el ensayo de ninhidrina de Kaiser. Si la respuesta es negativa, el grupo Fmoc se hidroliza como se describió anteriormente antes de que se acople el próximo aminoácido. Todos los aminoácidos se acoplaron disolviendo 1.5 mmol de aminoácido en 4 ml de DMF, se añaden a la resina desprotegida con una mezcla de activadores que consiste en una solución de 0.780 g de PyBop en 2 ml de DMF, 0.230 g de HOBT en 2 ml de DMF y 250 ml de DIEA. Para el desprendimiento del péptido de la resina y la desprotección concomitante de las cadenas laterales, la resina seca se coloca en un reactor se añaden 20 ml de una solución de TFA, tioanisol, mercaptoetanol y anisol, en la relación de 9 : 0.5 : 0.3 : 0.2 en peso. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación por 2h. El filtrado se reduce hasta un pequeño volumen y el péptido se extrae por precipitación con éter. El precipitado se disuelve con agua y se liofiliza. Finalmente, el péptido se purifica por cromatografía de fase inversa y se caracteriza por HPLC analítica, usando una columna Vydac C18 0.46 x 25 cm eluida con un gradiente lineal en acetonitrilo conteniendo 0.1% (v/v) de ácido trifluoacético (fase B) contra 0.1% (v/v) ácido trifluoacético acuoso (fase A), de 5 a 70% en B en 35 min a un régimen de flujo de 1ml/min, con detección UV a 210 nm. Tiempo de retención (Rt) = 12.8 min; pureza cromatográfica > 99%. FAB-MS: (MH)⁺ = 589.

30 EJEMPLO 3

Datos de las secuencias y caracterización de los péptidos sintetizados por los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2.

35 La Tabla 1 muestra las secuencias y los datos de caracterización de una serie de péptidos sintetizados con los métodos descritos en el Ejemplo 1, que consiste en PICM15 a PICM33 y PICM54 a PICM60, y en el Ejemplo 2, que consiste en PICM46 a PICM51, adecuadamente adaptados a las secuencias específicas de acuerdo con metodologías comunes de síntesis de péptidos.

Tabla 1 – Ejemplos de las secuencias peptídicas de acuerdo con la invención y su caracterización

Nombre	L1	X1	X2	X3	X4	TR(min)	MH+
PICM15	Ace	Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	15.5	606
PICM16	Ace	Arg	Aib	Arg	Tyr-NH ₂	15.2	622
PICM17	Ace	Arg	Aib	Arg	Trp-NH ₂	16.4	645
PICM19	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	18.3	620
PICM20	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Tyr-NH ₂	18.1	636
PICM21	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Trp-NH ₂	19.3	659
PICM28	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Phe-NH ₂	18.5	632
PICM29	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Tyr-NH ₂	18.2	648
PICM30	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Trp-NH ₂	19.4	671
PICM31	Ace	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	19.3	646
PICM32	Ace	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Tyr-NH ₂	19.1	662
PICM33	Ace	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Trp-NH ₂	20.7	685
PICM46	Ace	Arg	Aib	Arg	Phe-OH	15.7	607
PICM47	Ace	Arg	Aib	Arg(Me)	Phe-OH	16.6	621

Nombre	L1	X1	X2	X3	X4	TR(min)	MH+
PICM50	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Phe-OH	19.1	633
PICM51	Ace	Arg	Ac5c	Arg(Me)	Tyr-OH	18.9	663
PICM54	Ace	N(Me)Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	16.5	618
PICM55	Ace	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	21.2	632
PICM56	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	16.6	618
PICM57	Ace	Arg	Aib	Arg	α(Me)Phe-NH ₂	14.3	618
PICM58	Ace	N(Me)Arg	Aib	Arg	α(Me)Phe-NH ₂	15.2	632
PICM59	Ace	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	α(Me)Phe-NH ₂	18.3	646
PICM60	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	α(Me)Phe-NH ₂	19.1	632

EJEMPLO 4

Inhibición de la migración celular dependiente de la dosis ejercida por PICM57.

5

10

15

20

Se probó el efecto de PICM57 descrito en el Ejemplo 3 en la migración celular de las células HT1080 de fibrosarcoma humano. Se usó una cámara de Boyden equipada con filtros de policarbonato, que tiene poros con un diámetro de 8 μm (Nucleopore), libre de polivinilpirrolidona y recubierta con 5 μg/ml de vitronectina (Promega), como se informó en la literatura (Carriero y otros, Cancer Res. 59,5307, 1999). 3 x 10⁴ células, en DMEM (Medio Eagle Modificado por Dulbecco) libre de suero, se depositaron en el compartimiento superior de la cámara de Boyden. La cámara inferior estaba llena de DMEM que contenía 10% FBS (suero fetal bovino) como una fuente de quimiotácticos, en presencia de concentraciones crecientes de PICM57. Las células se incubaron durante 4 horas a 37°C en aire húmedo que contenía 5% CO₂. Después de la incubación, las células adheridas a la superficie superior del filtro se eliminaron mecánicamente, y las células que migraron adheridas a la superficie inferior del filtro se fijaron en etanol, se tiñeron con hematoxilina, y se contaron a 200x en 10 campos / filtro elegidos aleatoriamente. La migración direccional en respuesta a FBS en ausencia de PICM57 se tomó como 100% y el efecto de PICM57 en la migración celular se evaluó en términos de porcentaje. Los datos representan la media de tres experimentos independientes realizados por duplicado. El efecto antagonista de PICM57 en la migración de las células HT1080 hacia FBS es dependiente de la dosis (Tabla 2). Se inicia a las concentraciones de 1 aM, alcanza 50% de su valor máximo a concentraciones de 1 fM, y alcanza el máximo efecto a concentraciones de 10 fM (66% de inhibición).

25

La movilidad inducida por FBS en presencia de Metastina [45–54] se evaluó bajo las mismas condiciones experimentales (Tabla 3). Los datos demuestran que se requieren concentraciones de Metastina [45–54] 1,000 veces mayor que de PICM57 (10 nM de Metastina [45–54] vs. 10 fM de PICM57 para obtener niveles comparables de inhibición de la migración direccional hacia FBS.

Tabla 2 – Efecto inhibitor de PICM57 en la migración direccional de las células HT1080 de fibrosarcoma humano inducido por 10% FBS, calculado como un porcentaje de las células que migraron hacia FBS 10% solo (considerado 100%)

Concentración PICM57	0	1 aM	10 aM	100 aM	1 fM	10 fM	100 fM	1 pM	10 pM	100 pM	1 nM	10 nM	100 nM
Migración celular hacia 10% FBS (%)	100	69	54	63	43	39	35	37	41	33	37	32	34

30

Tabla 3 – Comparación de los efectos inhibidores de PICM57 y Metastina [45–54] en la migración direccional de las células HT1080 inducida por 10% FBS, expresados como un porcentaje de las células que han migrado en comparación con el control (10% FBS).

Concentración	Metastina[45–54]	PICM57
0	100	100
1aM	100	70
10aM	83	54
10fM	73	39

Concentración	Metastina[45–54]	PICM57
10pM	53	36
10nM	56	32

EJEMPLO 5

Inhibición de la motilidad de las células pre-incubadas con PICM57.

5

Células HT1080 de fibrosarcoma humano se incubaron con DMEM, o con DMEM conteniendo 100pM PICM57, por 0, 15, 30, 60, o 120 min. Las células: a) se lavaron con PBS (solución salina regulada con fosfato); b) se lavaron durante 5 minutos a 23°C con 50mM de amortiguador glicina-HCl pH 3.0 para eliminar los péptidos de la superficie celular (Carriero, y otros, Clin. Cancer Res. 8,1299–1308,1997), y después con PBS. Las células se resuspendieron en DMEM y se sometieron a pruebas de migración celular en cámaras de Boyden como está descrito en el Ejemplo 4, por medio del uso de 10% FBS como quimioatrayente. Los resultados (Tabla 4) se expresan como un porcentaje de las células que migraron en ausencia de FBS (migración basal), tomados como 100%. Los datos representan la media de dos experimentos independientes realizados en duplicado. La simple pre-incubación de las células en PICM57 reduce drásticamente su capacidad de migrar hacia FBS. La exposición durante 15 minutos es suficiente para que la inhibición sea comparable con la descrita en el Ejemplo 4. El tratamiento con ácido después de la exposición de las células a 100 pM de PICM57 durante 15 o 30 min suprime totalmente los efectos inhibidores de PICM57 en la motilidad celular.

10

15

Tabla 4 – Efecto inhibitor del péptido PICM57 en la motilidad de las células HT1080 de fibrosarcoma humano pre-incubadas con PICM57 y expuestas a un gradiente de 10% FBS.

Pre-incubación (min)	Migración celular (% de migración basal)	
	Sin lavado con ácido	Con lavado con ácido
0	100	100
0	393	362
15	98	367
30	103	350
60	112	ND
120	120	ND

20

EJEMPLO 6

La inhibición ejercida por PICM57 en la motilidad celular está mediada por FPR, el receptor con alta afinidad por fMLP.

25

30

35

40

El efecto del péptido PICM57 en la migración celular se probó en una cámara de Boyden como se describe en el Ejemplo 4, por medio del uso de células de leucemia basófila de rata RBL-2H3 que carecen del receptor con alta afinidad para el péptido formilado de origen bacteriano fMLP (N-formil-Met-Leu-Phe) (Le, Y., Gong, W., Tiffany, H.L., Tumanov, A., Nedospasov, S., Shen, W., Dunlop, N.M., Gao, J.L., Murphy, P.M., Oppenheim, J.J., Wang, J.M. Amyloid (beta)42 activates a G-protein-coupled chemoattractant receptor, FPR-like-1. J. Neurosci. 21, RC123, 2001) 50 µg/ml de fibronectina o 10 nM fMLP se usó como quimioatrayente. Los resultados se expresan como el porcentaje de células que migraron en ausencia de FBS (migración basal), tomado como 100%. Los datos representan la media de dos experimentos independientes realizados por duplicado. De acuerdo con los resultados reportados en la literatura, las células RBL-2H3 migran hacia la fibronectina pero no hacia fMLP. La adición de 100 pM de PICM57 al gradiente quimiotáctico no reduce la migración celular dependiente de fibronectina (Tabla 5). A la inversa, las células RBL-2H3 establemente transfectadas con el ADNc de FPR (RBL-2H3/ETFR) adquieren la capacidad de migrar en un gradiente constituido por 10 nM fMLP. La adición al gradiente quimiotáctico de 100 pM PICM57 no reduce la migración celular dependiente de fibronectina, pero reduce la migración celular hacia fMLP a niveles basales (Tabla 6). La demostración definitiva de que el objetivo de PICM57 es FPR se deriva de la observación de que en los ensayos de unión, la unión del péptido fluoresceinado formil-Nle-Leu-Phe-Nle-Tyr-Lys (Molecular Probes) a la superficie de las células RBL-2H3/ETFR se reduce específicamente en 60% por pre-incubación de las células con 10 µM de PICM57. La pre-incubación de las células con 10 µM de Metastina[45–54] no modifica la unión del péptido formil-Nle-Leu-Phe-Nle-Tyr-Lys derivado fluoresceinado a la superficie de las células RBL-2H3/ETFR.

Tabla 5 – Inhibición ejercida por PICM57 en la motilidad celular dependiente de fMLP de las células RBL–2H3/ETFR.

Quimiotáctico	Migración celular (% de migración basal)			
	RBL–2H3	RBL–2H3 PICM57	RBL–2H3/ETFR	RBL–2H3/ETFR PICM57
—	100	100	100	100
10 nM fMLP	103	102	270	99
50 µg/ml fibronectina	272	275	220	215

EJEMPLO 7

5 Efecto de PICM57 en la proliferación celular.

10 Células HT1080 de fibrosarcoma humano (1×10^3 células/pocillo) se colocaron en placas en DMEM 10% FBS usando placas de 96–pocillos en presencia/ausencia de 100 pM o 100nM PICM57. A los tiempos de 24, 48, 72 o 96h las células no adherentes se eliminaron, y después de repetidos lavados con PBS, las células adheridas a la placa se fijaron y después se tiñeron con una solución estéril que contenía 1 mg/ml de MTT (bromuro de 3–(4,5–dimetiltiazolil–2)–2,5–difinitetrazolio, Sigma) durante 4h a 37°C. El colorante se eliminó después con 100 µl de dimetilsulfóxido y la densidad óptica correspondiente se leyó espectrofotométricamente a 540 nm. La presencia de PICM57 a ambas concentraciones no modificó el índice de proliferación (tiempo de duplicación aprox. 18h) de las células HT1080 en ninguno de los tiempos examinados (Tabla 6). El mismo resultado se obtuvo en experimentos paralelos, cuando el medio se eliminó y se añadieron soluciones frescas de 10% FBS/PICM57 a las células todos los días durante 4 días consecutivos.

Tabla 6 – Efecto del péptido PICM57 en la proliferación dependiente de FBS de las células HT1080 de fibrosarcoma humano, evaluada por lectura espectrofotométrica de la densidad óptica (λ : 540 nm).

Tiempo (h)	FBS (OD)	FBS/100pM PICM57 (OD)	FBS/100pM PICM57 alcanzado cada 24h (OD)	FBS/100nM PICM57 (OD)	FBS/100nM PICM57 alcanzado cada 24 horas (OD)
48	0.5	0.45	0.51	0.53	0.56
72	0.94	0.92	1.07	1.05	1
96	2.1	2.02	2.3	2.18	2.2

20

EJEMPLO 8

Efecto de PICM57 en la invasividad de las células HT1080 de fibrosarcoma humano.

25 Las pruebas de invasión celular in vitro se llevaron a cabo con cámaras de Boyden, por medio del uso de filtros libres de polivinilpirrolidona, que tienen poros con un diámetro de 8 µm (Nucleopore), recubiertos con 70 µg/filtro de matrigel y DMEM que contenía 10% FBS como quimioatrayente (Silvestri y otros, Int. J. Cancer 102, 562–571, 2002). Las células HT1080 de fibrosarcoma humano (2×10^5 células/muestra) se depositaron en el compartimiento superior de la cámara en un medio de cultivo libre de suero. El compartimiento inferior de la cámara contenía DMEM con la adición de 10% FBS como fuente de quimiotáctico, y los péptidos del ensayo, se probaron a la concentración indicada. Las cámaras, así montadas, se colocaron a 37°C en un entorno humidificado que contenía 5% CO₂. Después de 18 h, las células que habían atravesado el matrigel y se adhirieron a la superficie inferior de los filtros se fijaron, se tiñeron y se contaron. Los datos representan la media de dos experimentos independientes realizados por duplicado. Los resultados, presentados en la Tabla 8, se expresan como el porcentaje de las células que invaden el matrigel en presencia de FBS, pero en ausencia del péptido (100%). El efecto inhibitor de PICM57 en la invasividad de las células HT1080 es dependiente de la dosis.

35

Tabla 7 – Efecto inhibitor de respuesta a la dosis de PICM1 y PICM57 en la invasión por las células HT1080 de fibrosarcoma humano inducido por 10% FBS.

Invasión celular hacia 10% FBS (%)	
Concentración del péptido	PICM57
0	100
1 aM	69
10 aM	59

Invasión celular hacia 10% FBS (%)	
Concentración del péptido	PICM57
10 fM	41
10 pM	37
10 nM	31

EJEMPLO 9**Efecto inhibidor de PICM57 en la neo-angiogénesis in vitro**

5

Las pruebas in vitro de neo-angiogénesis se llevaron a cabo mediante la explotación de la capacidad de las células endoteliales para formar, en presencia de factores pro-angiogénicos, cordones que se extienden para formar una red de microtúbulos en una capa de matrigel polimerizado. Para este tipo de ensayo, 5×10^4 células HUVEC (células endoteliales de vena umbilical humanas) por pocillo se sembraron en placas de 24-pocillos, en las cuales 300 μ l de matrigel se dejaron polimerizar en presencia de 40 ng/ml de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), usado como agente pro-angiogénico, y los péptidos indicados, a diferentes concentraciones. La formación de túbulos se evaluó después de 18 horas de incubación a 37°C en 5% CO₂, mediante el conteo del número de estructuras tubulares en al menos 5 campos, elegidos aleatoriamente, con un microscopio invertido. El efecto de los péptidos en la actividad de formación del túbulo dependiente de VEGF se calcula como un porcentaje del número de estructuras tubulares contado en presencia de VEGF (tomado como 100%). Los datos (Tabla 8) representan el promedio de los dos experimentos conducidos por duplicado. El efecto antagonístico de PICM57 en la neo-angiogénesis in vitro es dependiente de la dosis. Este efecto comienza a concentraciones de aM y alcanza el pico de acción a una concentración de pM (20% del número de estructuras tubulares contadas); 50% del efecto máximo se alcanza a concentraciones de fM. El efecto anti-angiogénico ejercido por 50 nM de endostatina y el bajo efecto inhibidor ejercido por la Metastina[45-54] se muestran en forma de comparación.

10

15

20

Tabla 8 – Efecto inhibidor dependiente de la dosis de PICM57 en la actividad formadora de túbulos dependiente de VEGF de las células endoteliales HUVEC.

Actividad de formación del túbulo dependiente de VEGF (%)			
Concentración del péptido	PICM57	Endostatina	Metastina[45-54]
0	100	ND	100
1 aM	96	ND	ND
10 aM	75	ND	ND
10 fM	53	ND	90
10 pM	23	ND	63
10 nM	19	30	65

25

EJEMPLO 10**Toxicidad de PICM57**

30

Las pruebas de toxicidad aguda de PICM57 en el ratón demuestran una LD50 de 30 mg/Kg, agrupada en el intervalo entre 28 mg/Kg (todos los animales vivos) y 32mg/Kg (todos los animales muertos). Las pruebas de toxicidad aguda de PICM57 en la rata demuestran una LD50 de 65mg/Kg, agrupada en el intervalo entre 58 mg/Kg (todos los animales vivos) y 70 mg/Kg (todos los animales muertos).

35

LISTADO DE SECUENCIA

40

<110> carrero, maria vincenza de rosa, mario pavone, vincenzo
 <120> Péptidos que tienen actividad farmacológica
 <130> 1066PCT
 <160> 65
 <170> Patent In versión 3.3

ES 2 404 052 T3

5 <210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Péptido sintético

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDACIÓN
<400> 1

15 **Glu Arg Glu Arg Phe**
1 5

20 <210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Péptido sintético

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDACIÓN
<400> 2

35 **Arg Glu Arg Tyr**
1

40 <210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> Péptido sintético

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDACIÓN
<400> 3

55 **Arg Glu Arg Trp**
1

60 <210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> Péptido sintético

65 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 4

Arg Glu Xaa Phe
 1

15 <210> 5
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

35 <400> 5

Arg Glu Xaa Tyr
 1

40 <210> 6
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

60 <400> 6

Arg Glu Xaa Trp
 1

<210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 5 <213> péptido

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 10 <223> X es pGlu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 15 <223> X es N(Me) Arg

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 25 <223> AMIDACIÓN

<400> 7

Xaa Arg Glu Xaa Phe
1 5

30 <210> 8
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

55 <400> 8

Xaa Arg Glu Xaa Tyr
1 5

60 <210> 9
 <211> 5

<212> PRT
 <213> péptido

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 9

Xaa	Arg	Glu	Xaa	Trp
1			5	

30 <210> 10
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

50 <400> 10

Xaa	Arg	Glu	Xaa	Phe
1			5	

55 <210> 11
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu

ES 2 404 052 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN
 5 <400> 11

Xaa Arg Glu Arg Tyr
 1 5

10 <210> 12
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 12

Xaa Arg Glu Arg Trp
 1 5

30 <210> 13
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Aib

50 <400> 13

Arg Xaa Arg Phe
 1

55 <210> 14
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223>ACETILACIÓN

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 14

Arg Xaa Arg Tyr
1

20 <210> 15
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>ACETILACIÓN

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

40 <400> 15

Arg Xaa Arg Trp
1

45 <210> 16
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>ACETILACIÓN

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Aib

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 16

Xaa Arg Xaa Arg Phe
 1 5

10 <210> 17
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

35 <400> 17

Arg Xaa Arg Phe
 1

40 <210> 18
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

60 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 18
 5 Arg Xaa Xaa Tyr
 1

 <210> 19
 <211> 4
 10 <212> PRT
 <213> péptido

 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 19

 35 Arg Xaa Xaa Trp
 1

 <210> 20.
 <211> 5
 40 <212> PRT
 <213> péptido

 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu

 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (4)..(4)
 <223> X es N(Me) Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 20

ES 2 404 052 T3

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
1 5

- 5 <210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> péptido
- <220>
- 10 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> X es pGlu
- <220>
- 15 <221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib
- <220>
- 20 <221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> X es N(Me) Arg
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDACIÓN
- <400> 21

Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
1 5

- 35 <210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> péptido
- <220>
- 40 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> X es pGlu
- <220>
- 45 <221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib
- <220>
- 50 <221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> X es N(Me)Aeg
- <220>
- 55 <221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDACIÓN
- <400> 22

Xaa Arg Xaa Xaa Trp
1 5

60

ES 2 404 052 T3

5 <210> 23
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

20 <400> 23

Xaa Arg Xaa Arg Phe
 1 5

25 <210> 24
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 24

Xaa Arg Xaa Arg Tyr
 1 5

50 <210> 25
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

<212> PRT
 <213> péptido

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac5c

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

20 <400> 28

 Arg Xaa Arg Trp
 1

25 <210> 29
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac5c

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(Me)Arg

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 29

 Arg Xaa Xaa Phe
 1

50 <210> 30
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac5c
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(Me)Arg
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN
 15
 <400> 30

 <210> 31
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac5c
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(Me)Arg
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN
 40
 <400> 31
 45
 <210> 32
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ac5c
 60

Arg Xaa Xaa Tyr
1

Arg Xaa Xaa Trp
1

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 32

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
 1 5

15 <210> 33
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ac5c

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 33

Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
 1 5

45 <210> 34
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> pGlu

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ac5c

60 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

10 <400> 34

Xaa Arg Xaa Xaa Trp
 1 5

15 <210> 35
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ac5c

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

35 <400> 35

Xaa Arg Xaa Arg Phe
 1 5

40 <210> 36
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ac5c

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

60 <400> 36

Xaa Arg Xaa Arg Tyr
 1 5

<210> 37
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ac5c
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN
 20
 <400> 37

 Xaa Arg Xaa Arg Trp
 1 5
 25 <210> 38
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 35 <400> 38

 Arg Glu Arg Phe
 1
 40 <210> 39
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 50 <400> 39

 Arg Glu Arg Tyr
 1
 55 <210> 40
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido
 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

<400> 40

Arg Glu Arg Trp
1

5
<210> 41
<211> 4
<212> PRT
<213> péptido

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> N(Me)Arg

20
<400> 41

Arg Glu Xaa Tyr
1

25
<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> péptido

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> pGlu

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Arg(Me)

40
<400> 42

Xaa Arg Glu Xaa Phe
1 5

45
<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> péptido

50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> pGlu

55
<400> 43

Xaa Arg Glu Arg Trp
1 5

<210> 44
<211> 4

<212> PRT
 <213> péptido

 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>ACETILACIÓN

 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Arg(Me)

 <400> 44
 20

 Arg Xaa Xaa Phe
 1

 <210> 45
 <211> 4
 25 <212> PRT
 <213> péptido
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 30 <223>ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 35 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 40 <223> Arg(Me)

 <400> 45

 Arg Xaa Xaa Phe
 1
 45
 <210> 46
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib
 60

ES 2 404 052 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Arg(Me)
 5 <400> 46

 Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
 1 5

 10 <210> 47
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

 25 <400> 47

 Xaa Arg Xaa Arg Trp
 1 5

 30 <210> 48
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac5c

 45 <400> 48

 Arg Xaa Arg Phe
 1

 50 <210> 49
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac5c

ES 2 404 052 T3

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Arg(Me)

<400> 49

Arg Xaa Xaa Tyr
1

10 <210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> péptido

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> pGlu

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ac5c

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Arg(Me)

30 <400> 50

Xaa Arg Xaa Xaa Trp
1 5

35 <210> 51
<211> 5
<212> PRT
<213> péptido

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> pGlu

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ac5c

50 <400> 51

Xaa Arg Xaa Arg Trp
1 5

55 <210> 52
<211> 4
<212> PRT
<213> péptido

60 <220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223>ACETILACIÓN

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N(Me)Arg

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 52

Xaa Xaa Arg Phe
1

25 <210> 53
<211> 4
<212> PRT
<213> péptido

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223>ACETILACIÓN

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N(Me)Arg

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> N(Me)Arg

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDACIÓN

<400> 53

55 **Xaa Xaa Xaa Phe**
1

60 <210> 54
<211> 4
<212> PRT
<213> péptido

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>ACETILACIÓN

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(Me)Arg

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 54

Arg Xaa Xaa Phe
 1

25 <210> 55
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>ACETILACIÓN

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> alfa(Me)Phe

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

50 <400> 55

Arg Xaa Arg Xaa
 1

55 <210> 56
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> péptido

60 <220>
 <221> MOD_RES

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN
 5
 <400> 57
 <210> 58
 <211> 4
 <212> PRT
 10 <213> péptido

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 15 <223> ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 20 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 25 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 30 <223> alfa(Me)Phe

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 35 <223> AMIDACIÓN

 <400> 58

 Arg Xaa Xaa Xaa
 40 1

 <210> 59
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Aib
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(Me)Arg
 60
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3)..(3)
 <223> Aib

 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 59
 10

 Xaa Xaa Xaa Arg Phe
 1 5

 <210> 60
 <211> 5
 15 <212> PRT
 <213> péptido

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (2)..(2)
 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 60

 Xaa Xaa Xaa Xaa Phe
 1 5
 50

 <210> 61
 <211> 5
 <212> PRT
 55 <213> péptido

 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Aib
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN
 20
 <400> 61

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
1 5
 25 <210> 62
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Aib
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> alfa(Me)Phe
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN
 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 60 <400> 62

Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5

5 <210> 63
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Aib

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(Me)Arg

 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> alfa(Me)Phe

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 63

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa
 1 5

40 <210> 64
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Aib

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(Me)Arg

 60 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3)..(3)
 <223> Aib

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> alfa(Me)Phe

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

20 <400> 64

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

25 <210> 65
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> péptido

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Aib

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> alfa(Me)Phe

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN

60 <400> 65

Xaa Arg Xaa Xaa Xaa
1 5

REIVINDICACIONES

1. Péptidos y sus derivados funcionalmente equivalentes, en forma salificada o no salificada, con la fórmula general $L_1-X_1-X_2-X_3-X_4$, en donde:
- 5 L_1 es H, o acilo;
 X_1 y X_3 , que son iguales o diferentes, opcionalmente N-alquilado y/o C α -alquilado, se seleccionan de Arg, Orn y Lys, opcionalmente guanidinilado, y fenilalanina sustituida en las posiciones *meta* o *para* con un grupo amina o guanidina ;
 X_2 se escoge de Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c y Ac6c, opcionalmente N-alquilado;
10 X_4 se escoge de entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg y Phg, opcionalmente amidado y/o C α -alquilado.
2. Péptidos como se reivindica en la reivindicación 1, en donde los residuos de acilación y alquilación contienen 1 a 9 átomos de carbono, el residuo C-terminal de amidación contiene 0 a 14 átomos de carbono, y el residuo de C α -alquilación contiene 1 a 9 átomos de carbono.
3. Péptidos como se reivindica en la reivindicación 1, en donde los residuos de acilación y alquilación contienen 1 o 2 átomos de carbono, y el residuo C-terminal de amidación contiene 0 a 5 átomos de carbono.
- 20 4. Péptidos como los reivindicados en las reivindicaciones 1 a 3 con la secuencia: Ace-Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-Arg-Tyr-NH₂; Ace-Arg-Aib-Arg-Trp-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Tyr-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Trp-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Tyr-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Trp-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Tyr-NH₂; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Trp-NH₂; Ace-Arg-Aib-Arg-Phe-OH; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-OH; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Phe-OH; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Tyr-OH; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg- α (Me)Phe-NH₂.
- 30 5. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos reivindicados en las reivindicaciones 1 a 4, en asociación con vehículos o excipientes adecuados.
6. Uso de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de la invasión local y metastásica de tumores malignos.
- 35 7. Uso de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de vasculopatías de la retina, retinopatías, degeneración macular y edema, y sarcoma de Kaposi.
- 40 8. Uso de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, soriasis, y trastornos granulomatosos crónicos.
- 45 9. Uso de un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de infección por el virus del herpes.